

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平9-124684

(43)公開日 平成9年(1997)5月13日

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
C07H 15/26			C07H 15/26	
// A61K 31/70	ADP		A61K 31/70	ADP

審査請求 未請求 請求項の数3 O L (全8頁)

(21)出願番号	特願平7-288484	(71)出願人	000002956 田辺製薬株式会社 大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号
(22)出願日	平成7年(1995)11月7日	(72)発明者	辻原 健二 埼玉県浦和市大字大牧1149番地133
		(72)発明者	斎藤 邦夫 埼玉県大宮市土手町2丁目100番地の1
		(72)発明者	本宮 光弥 埼玉県大宮市北袋町2丁目385番地 田辺 製薬株式会社大宮寮
		(72)発明者	松本 守 奈良県奈良市あやめ池南3丁目3番35号
		(74)代理人	弁理士 青山 葆 (外1名)

最終頁に続く

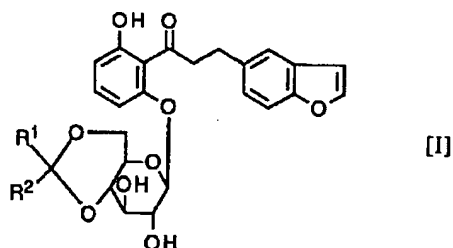
(54)【発明の名称】 プロピオフェノン誘導体およびその製法

(57)【要約】

【課題】 糖尿病治療・予防剤として有用な新規プロピ  
オフェノン誘導体を提供する。

【解決手段】 一般式(I)

【化1】

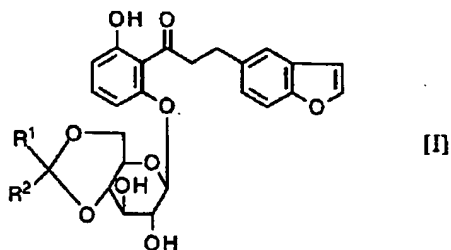


(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはアリール基、またはR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が一緒になってオキソ基を表す。ただし、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>の一方がフェニル基のときは他方は水素原子でない)で示されるプロピオフェノン誘導体またはその薬理的に許容しうる塩。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】 一般式(I)

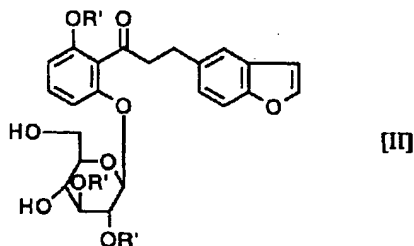
## 【化1】



(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはアリール基、またはR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が一緒になってオキソ基を表す。ただし、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>の一方がフェニル基のときは他方は水素原子でない)で示されるプロピオフェノン誘導体またはその薬理的に許容しうる塩。

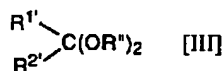
## 【請求項2】 式(II)

## 【化2】



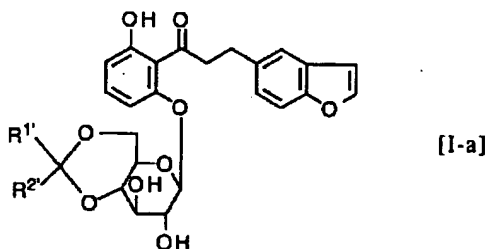
(式中、R'は水素原子または水酸基保護基を表す)で示される化合物を、式(III)

## 【化3】



(式中、R<sup>1'</sup>およびR<sup>2'</sup>は、同一または異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはアリール基を表す。ただし、R<sup>1'</sup>とR<sup>2'</sup>の一方がフェニル基のときは、他方は水素原子でない、R''は低級アルキル基を表す)で示されるアセタール化合物と反応させ、必要により脱保護基後、所望により薬理的に許容しうる塩とすることを特徴とする一般式(I-a)

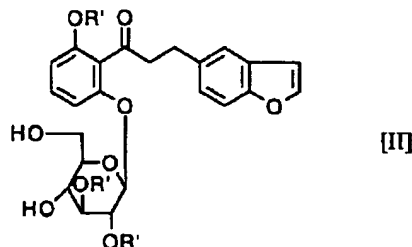
## 【化4】



(式中、R<sup>1'</sup>およびR<sup>2'</sup>は前記に同じ)で示されるプロピオフェノン誘導体またはその薬理的に許容しうる塩の製法。

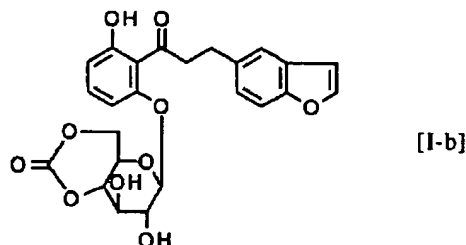
## 【請求項3】 式(II)

## 【化5】



(式中、R'は水素原子または水酸基保護基を表す)で示される化合物を、ハロゲンホルメートと反応させ、必要により脱保護基後、所望により薬理的に許容しうる塩とすることを特徴とする、式(I-b)

## 【化6】



で示されるプロピオフェノン誘導体またはその薬理的に許容しうる塩の製法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、血糖降下作用を有する新規プロピオフェノン誘導体およびその製法に関する。

## 【0002】

【従来の技術】糖尿病の治療においては食事療法が必須であるが、これだけで十分なコントロールが得られないときは、必要に応じてインスリンまたは経口糖尿病薬が使用される。糖尿病薬としては、従来より、ビグアナイド系化合物およびスルホニルウレア系化合物が用いられている。しかしながら、ビグアナイド系化合物には乳酸アシドーシス、スルホニルウレア系化合物には重篤な低血糖という副作用があり、このような欠点のない新しい糖尿病治療剤の開発が望まれている。

【0003】近年、糖尿病の発症、並びに進展に高血糖自身が関与するというグルコース・トキシティー・セオリー (Glucose toxicity theory) が提唱されている。すなわち、慢性的な高血糖がインスリン分泌を低下させると共に、インスリン感受性をも低下させ、これがさらなる血糖の上昇を引き起こし、糖尿病が進展するという悪循環をうむというものである [ジアベトロジー (Diabetologia) 第28巻、第119頁 (1985年)、ジアビーティーズ ケア (Diabetes Care)、第13巻、第610頁 (1990年) 等]。従って、高血糖を是正することにより、前述の悪循環を断ち切り、糖尿病の予防・治療が可能であるとされている。

【0004】高血糖を是正するための一つの方法として

は、余分な糖を直接尿中に排泄させ、血糖値を正常化することが考えられる。フロリジンは、リンゴ、ナシ等のバラ科植物の樹皮や根皮に含まれる配糖体であり、腸管および腎臓の絨毛膜のみに存在する $\text{Na}^+$ -グルコース共輸送体を阻害することにより、腎臓での糖の再吸収を阻害し、糖の排泄を促進して血糖を降下させることができる。この作用に基づき、フロリジンを糖尿病動物に毎日皮下投与して高血糖を是正し、血糖値を長期間正常に保つことにより、糖尿病動物の病態を改善し、正常化することが確認されている[ジャーナル・オブ・クリニカル・インベスチゲーション(J. Clin. Invest.)第79巻、第1510頁(1987年)、同第80巻、第1037頁(1987年)、同第87巻、第561頁(1991年)等]。

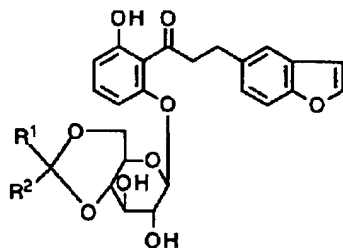
【0005】しかしながら、フロリジンを経口投与すると、大部分はアグリコンであるフロレチンとグルコースに加水分解され、フロリジンとして吸収される割合は小さく、尿糖排泄作用は非常に弱い。また、アグリコンであるフロレチンは促通拡散型の糖輸送担体を強力に阻害することが知られており、例えば、フロレチンをラットに静脈内投与すると脳内グルコース濃度が減少することが報告されている[ストローク(Stroke)、第14巻、第388頁(1983年)]ので、長期にわたりこれを使用すると、いろいろな組織に悪い影響が及ぶことが考えられる。そのため、これまでフロリジンを糖尿病治療薬として用いようという試みはなされていない。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、腎臓でのグルコースの再吸収阻害に基づく優れた尿糖増加作用を有し、それにより優れた血糖降下作用を示し、かつ、そのアグリコンは促通拡散型の糖輸送担体の阻害作用が著しく弱いプロピオフェノン誘導体を提供するものである。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明は、一般式【I】  
【化7】



【I】

(式中、 $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ は同一または異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはアリール基、または $\text{R}^1$ と $\text{R}^2$ が一緒になってオキシ基を表す。ただし、 $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ の一方がフェニル基のときは他方は水素原子でない)で示されるプロピオフェノン誘導体またはその薬理的に許容しうる塩に関する。

【0008】本発明の化合物【I】の具体例としては、一般式【I】において、 $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ の一方が低級アルキル

基、低級アルコキシ基またはアリール基で、他方が水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはアリール基である(ただし、一方がフェニル基であるときは、他方は水素原子でない)化合物、または一般式【I】において $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ が一緒になってオキシ基である化合物である。

【0009】本発明の好ましい化合物としては、一般式【I】において、 $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ の一方が低級アルコキシ基で、他方が水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはフェニル基である化合物、および、 $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ が一緒になってオキシ基である化合物である。

【0010】優れた薬効を奏する化合物としては、 $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ の一方が $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ のアルコキシ基で、他方が水素原子、 $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ のアルキル基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ のアルコキシ基またはフェニル基、または $\text{R}^1$ と $\text{R}^2$ が一緒になってオキシ基を表す化合物である。

【0011】本発明のプロピオフェノン誘導体【I】は、遊離の形でもまたその薬理的に許容しうる塩の形でも本発明の目的に用いることができる。薬理的に許容しうる塩としては、アルカリ金属塩等があげられる。なお、本発明の化合物【I】において、置換基 $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ が異なる基である場合には、これらが結合する炭素の不斉により2種のジアステレオマーが存在するが、本発明はこれら2種ジアステレオマーおよびこれらの混合物をいずれもその範囲に含むものである。

【0012】

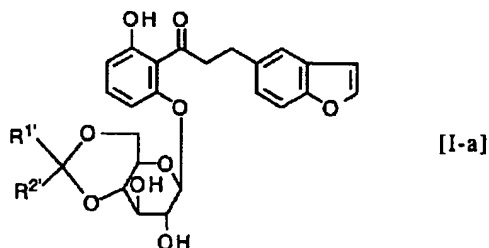
【発明の実施の形態】本発明の化合物【I】およびその薬理的に許容しうる塩は、経口的にも非経口的にも投与することができ、経口もしくは非経口投与に通常用いられる医薬担体を用いて、適当な製剤とすることができる。かかる医薬担体としては、例えば、結合剤(シロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、トラガント、ポリビニルピロリドン等)、賦形剤(乳糖、砂糖、コーンスターチ、リン酸カリウム、ソルビット、グリシン等)、潤滑剤(ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ等)、崩壊剤(バレイショデンプン等)および湿潤剤(ラウリル硫酸ナトリウム等)等をあげることができる。また、これら医薬製剤は、経口投与する場合には、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤の如き固形製剤であってもよく、溶液、懸濁液、乳液の如き液体製剤であってもよい。一方、非経口投与する場合には、例えば、注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液等を用いて、注射剤や点滴剤とすることができる。

【0013】投与量は、患者の年齢・体重・状態あるいは疾患の程度により異なるが、通常1日当たりの投与量は、経口投与の場合には、 $0.1\sim500\text{mg/kg}$ 、とりわけ $1\sim100\text{mg/kg}$ 、非経口投与の場合には、 $0.01\sim50\text{mg/kg}$ 、とりわけ $0.1\sim10\text{mg/kg}$ であるのが好ましい。

【0014】本発明によれば、目的物【I】のうち、 $\text{R}^1$

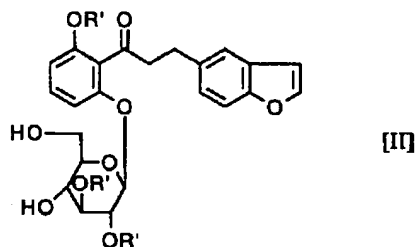
およびR<sup>2</sup>が同一または異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはアリール基(ただし、一方がフェニル基のときには他方は水素原子でない)である化合物、すなわち下記一般式[I-a]

【化8】



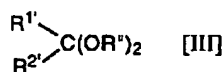
(式中、R<sup>1'</sup>およびR<sup>2'</sup>は同一または異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはアリール基を表す。ただし、R<sup>1'</sup>とR<sup>2'</sup>の一方がフェニル基のときは、他方は水素原子でない)で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩は、式[I I]

【化9】



(式中、R'は水素原子または水酸基保護基を表す)で示される化合物を、式[I I I]

【化10】



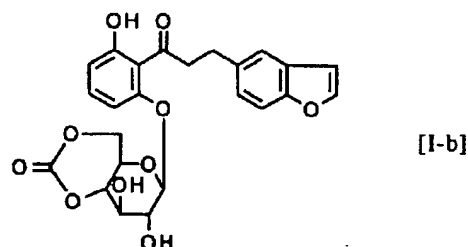
(式中、R<sup>1'</sup>およびR<sup>2'</sup>は前記に同じであり、R''は低級アルキル基を表す)で示されるアセタール化合物と反応させ、必要により常法にしたがって脱保護基処理したのち、所望により薬理的に許容しうる塩とすることにより製造することができる。

【0016】上記縮合反応は、無溶媒または適当な有機溶媒中、縮合剤の存在下に、冷却下〜加熱下で行うことができる。有機溶媒としては、反応に不活性であればいずれの溶媒も使用することができ、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラヒドロフランなどが挙げられる。また、縮合剤としては、ピリジニウムトルエンスルホン酸、トルエンスルホン酸などのアリールスルホン酸、メタンスルホン酸などのアルカンスルホン酸、塩酸、硫酸などが挙げられる。また、この縮合反応は段階的に行うことができ、化合物[I I]と化合物[I I I]とを、一旦、上記と同様のアリールスルホン酸およびハロゲン化アルカリ金属の存在下で反応させて化合物[I I]のグルコピラノシル6位の水酸基のみを化合物[I I I]と縮合させた後、更に、有機塩基および

トリアルキルシリルトリフルオロアルカンスルホネートで処理することにより行うこともできる。出発原料[I I]における水酸基保護基としては、公知の水酸基保護基、例えば、アセチル基等がいずれも用いられ、またその保護基の脱離は常法により、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリで処理することにより達成される。

【0017】本発明の化合物[I]中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が一緒になってオキシ基を表す下記式[I-b]

【化11】

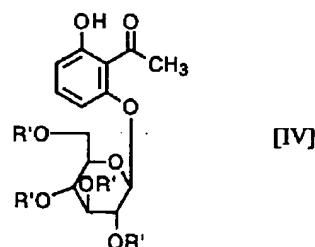


で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩は、前記式[I I]の化合物に、p-ニトロフェニルクロロホルメートなどのアリールハロゲノホルメート、またはカルボニルジイミダゾールなどを反応させ、必要に応じて脱保護基処理したのち、所望により薬理的に許容しうる塩とすることにより製造される。

【0018】上記の反応は、2,4,6-コリジン、2,6-ルチジン、ピリジン、テトラヒドロフランなどの適当な有機溶媒中、冷却下〜室温にて行われる。

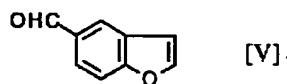
【0019】原料化合物として用いられる式[I I]の化合物は、式[I V]

【化12】



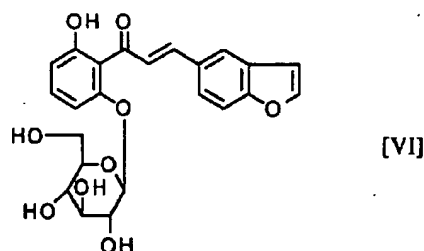
(式中、R'は前記に同じ)で示されるアセトフェノン化合物を、式[V]

【化13】



で示されるアルデヒド化合物と縮合させ、保護基を除去して、式[V I]

【化14】



で示されるアクリロフェノン誘導体を得、これを還元し、必要であれば、生成物のグルコピラノシル部分の4、6位水酸基をベンジリデン基で保護した後、グルコピラノシル部分の2、3位の水酸基およびフェノール性水酸基を保護し、ベンジリデン基を除去することにより製造することができる。

【0020】上記の方法において、アセトフェノン誘導体[IV]とアルデヒド化合物[V]との縮合反応は、常法により実施することができ、例えば溶媒中(メタノール、エタノール等の有機溶媒またはこれら有機溶媒と水との混合溶媒)、塩基(水酸化アルカリ金属等)の存在下に冷却下～加熱下(とりわけ10℃～30℃)で実施することができる。なお、アセトフェノン誘導体[IV]における水酸基の保護基としては、慣用の保護基が用いられ、例えば、アセチル基などのアルカノイル基、ベンジル基などのアラルキル基などが挙げられる。

【0021】上記の反応で得られたアクリロフェノン誘導体[VI]の還元反応は常法に従い、金属水素化物による還元、接触水素還元等により実施することができる。例えば、金属水素化物による還元では、溶媒中、金属水素化物を用いて、また、接触水素還元では、溶媒中、常圧水素気流下で触媒を用いて接触還元して実施することができる。具体的には、接触水素還元においては、触媒としては、常用の触媒を用いることができ、例えば、パラジウム-炭素、白金-炭素、酸化白金等の触媒を好適に用いることができる。また、金属水素化物による還元は、二重結合を還元することができる金属水素化物であればいずれも使用することができるが、とりわけケトン還元しないものが好ましく、このようなものとしては、例えば、水素化テルルナトリウム(NaTeH)をあげることができる。水素化テルルナトリウムはシンセシス(Synthesis)、第545頁(1978年)記載の方法に従って調製することができ、通常、化合物[VI]に対し、1～3モル当量、とりわけ1～1.5モル当量使用するのが好ましい。

【0022】また、上記還元反応において用いられる溶媒は、反応に不活性であればいずれの溶媒も使用することができ、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸等の有機溶媒またはこれら有機溶媒と水との混合溶媒を用いることができる。該還元反応は冷却下～加熱下で実施することができ、とりわけ、10℃～30℃で実施するのが好ましい。また、生成物のグルコピラノシル部分の4、6位の水酸基の保

護は、生成物とベンズアルデヒドジアルキルアセタールとをアリールスルホン酸の存在下で反応させることにより行うことができる。グルコピラノシル部分の2、3位の水酸基の保護基としては、アセトフェノン誘導体[IV]と同様の水酸基の保護基が挙げられ、かかる保護基の導入は、例えば、グルコピラノシル部分の4、6位を保護した化合物を有機塩基の存在下、アルカン酸の反応性誘導体で処理することにより行うことができる。続くベンジリデン基の除去は生成物を酢酸、水およびアリールスルホン酸で処理することにより行うことができる。

【0023】前記出発原料化合物[II]の製造に用いられるアセトフェノン誘導体[IV]は、(i) ジャーナル・オブ・メディシナル・アンド・ファーマシューティカル・ケミストリー(J. Med. Pharm. Chem.)、第5巻、1054頁(1962年)に記載の方法に準じて、例えば、2',6'-ジヒドロキシアセトフェノンと2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシルプロミドを、水酸化カリウムの存在下に含水アセトン中で反応させるか、あるいは、(ii) 例えば、2',6'-ジヒドロキシアセトフェノンと2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシルプロミドをトルエン中、炭酸カドミウムの存在下に加熱、還流することにより製することができる。

【0024】本発明において、低級アルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基等の炭素数1～6の直鎖または分枝鎖アルキル基を挙げることができ、とりわけ炭素数1～4のものが好ましい。また、低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基等炭素数1～6の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基をあげることができ、とりわけ炭素数1～4のものが好ましい。

【0025】アリール基としては、フェニル、トリル、キノリル、ナフチルなどの炭素数6～10の置換または非置換アリール基が挙げられ、とりわけ非置換または低級アルキル基などで置換していてもよいフェニル基が好ましい。

【0026】

【発明の効果】本発明の化合物[I]またはその薬理的に許容しうる塩は、優れた血糖降下作用を示し、例えば、後記実施例で具体的に例示した化合物をラットに経口投与した場合、いずれの化合物もフロリジンの2.5倍以上の尿糖量を示した。また、化合物[I]は毒性が低く、更に、体内での加水分解で生じるアグリコン部分の促進拡散型糖輸送担体の阻害作用が弱いという特長も有する。このため、本発明の化合物[I]は高血糖を是正し、グルコース・トキシチーの悪循環を断ち切ることができ、糖尿病(例えば、インスリン依存型糖尿病(I型糖尿病)、インスリン非依存型糖尿病(II型糖尿病)等の真

性糖尿病等)の予防・治療に効果的に使用することができる。

#### 【0027】

【実施例】つぎに、実施例および参考例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されない。

#### 【0028】実施例1

2'-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-3-(5-ベンゾ[b]フラニル)プロピオフェノン 889mgおよびピリジニウムp-トルエンスルホン酸50mgをオルトギ酸メチル10mlに加え、室温で3.5時間攪拌後、減圧濃縮する。残渣をオルトギ酸メチル10mlに溶解し、氷冷下メタノール1mlを加え、氷冷下1時間攪拌する。反応液に飽和重曹水と酢酸エチルを加え、有機層を分取し、乾燥後溶媒を留去する。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム/メタノール)で精製して、2'-(4,6-O-メトキシメチレン)- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-3-(5-ベンゾ[b]フラニル)プロピオフェノン 425mgを淡黄色泡状物として得る。

【0029】ESI-MS( $m/z$ ): 509[(M+Na)<sup>+</sup>]  
IR(nujol) $\text{cm}^{-1}$ : 3420, 1620

NMR(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 2.98(2H, t, J=7.7 Hz), 3.2-3.8(7H, m), 3.26および3.36(3H, s $\times$ 2), 3.80および4.07(1H, m $\times$ 2), 5.15および5.13(1H, d $\times$ 2, J=7.7, 7.9 Hz), 5.37および5.50(1H, d $\times$ 2, J=5.5, 5.3 Hz), 5.44および5.30(1H, s $\times$ 2), 5.59(1H, d, J=5.7 Hz), 6.56(1H, d, J=8.1 Hz), 6.70および6.69(1H, d $\times$ 2, J=8.1, 8.4 Hz), 6.88(1H, dd, J=0.9, 2.2 Hz), 7.20(1H, dd, J=1.7, 8.5 Hz), 7.23(1H, t, J=8.3 Hz), 7.47および7.48(1H, d $\times$ 2, J=8.4, 8.4 Hz), 7.50(1H, d, J=1.7 Hz), 7.94(1H, d, J=2.2 Hz), 10.83および10.82(1H, s $\times$ 2)

#### 【0030】実施例2

実施例1においてオルトギ酸メチルの代わりに、フェニルオルトギ酸メチルを用いる以外は実施例1と同様にし、淡黄色泡状物の2'-[4,6-O-( $\alpha$ -メトキシベンジリデン)- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ]-6'-ヒドロキシ-3-(5-ベンゾ[b]フラニル)プロピオフェノンを得る。

【0031】ESI-MS( $m/z$ ): 585[(M+Na)<sup>+</sup>]  
IR(nujol) $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 1620

NMR(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 3.01(2H, t, J=7.0 Hz), 3.01(3H, s), 3.27(2H, m), 3.39(1H, m), 3.55(1H, m), 3.6-3.8(2H, m), 3.89(1H, dd, J=9.6, 9.8 Hz), 3.97(1H, dd, J=5.2, 9.8 Hz), 5.19(1H, d, J=7.7 Hz), 5.45(1H, d, J=5.5 Hz), 5.63(1H, d, J=5.7 Hz), 6.57(1H, d, J=7.7 Hz), 6.72(1H, d, J=8.1 Hz), 6.89(1H, dd, J=1.0, 2.2 Hz), 7.22(1H, dd, J=1.8, 8.5 Hz), 7.24(1H, t, J=8.3 Hz), 7.40(3H, m), 7.48(1H, d, J=8.4 Hz), 7.53(1H, d, J=1.6 Hz), 7.55(2H, m), 7.94(1H, d, J=2.2 Hz), 10.83(1H, s)

z), 6.57(1H, d, J=7.7 Hz), 6.72(1H, d, J=8.1 Hz), 6.89(1H, dd, J=1.0, 2.2 Hz), 7.22(1H, dd, J=1.8, 8.5 Hz), 7.24(1H, t, J=8.3 Hz), 7.40(3H, m), 7.48(1H, d, J=8.4 Hz), 7.53(1H, d, J=1.6 Hz), 7.55(2H, m), 7.94(1H, d, J=2.2 Hz), 10.83(1H, s)

#### 【0032】実施例3

実施例1においてオルトギ酸メチルの代わりに、メチルオルトギ酸メチルを用いる以外は実施例1と同様にし、淡黄色泡状物の2'-[4,6-O-(1-メトキシ-1,1-エチレン)- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ]-6'-ヒドロキシ-3-(5-ベンゾ[b]フラニル)プロピオフェノンを得る。

【0033】ESI-MS( $m/z$ ): 523[(M+Na)<sup>+</sup>]  
IR(nujol) $\text{cm}^{-1}$ : 3430, 1620

NMR(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 1.39(3H, s), 2.98(2H, t, J=7.7 Hz), 3.22(3H, s), 3.2-3.8(8H, m), 5.12(1H, d, J=7.7 Hz), 5.34(1H, d, J=5.3 Hz), 5.57(1H, d, J=5.7 Hz), 6.56(1H, d, J=8.5 Hz), 6.69(1H, d, J=7.8 Hz), 6.88(1H, dd, J=0.9, 2.2 Hz), 7.20(1H, dd, J=1.8, 8.4 Hz), 7.23(1H, t, J=8.3 Hz), 7.47(1H, d, J=8.5 Hz), 7.51(1H, d, J=1.5 Hz), 7.93(1H, d, J=2.2 Hz), 10.83(1H, s)

#### 【0034】実施例4

実施例1においてオルトギ酸メチルの代わりに、エトキシオルトギ酸エチルを用いる以外は実施例1と同様にし、淡黄色泡状物の2'-[4,6-O-(ジエトキシメチレン)- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ]-6'-ヒドロキシ-3-(5-ベンゾ[b]フラニル)プロピオフェノンを得る。

【0035】ESI-MS( $m/z$ ): 567[(M+Na)<sup>+</sup>]  
IR(nujol) $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 1620

NMR(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 1.12(3H, t, J=7.1 Hz), 1.15(3H, t, J=7.1 Hz), 2.99(2H, t, J=7.3 Hz), 3.2-3.8(11H, m), 3.94(1H, d, J=3.7, 8.5 Hz), 5.15(1H, d, J=7.7 Hz), 5.44(1H, d, J=5.3 Hz), 5.60(1H, d, J=5.7 Hz), 6.57(1H, d, J=7.7 Hz), 6.70(1H, d, J=8.1 Hz), 6.88(1H, dd, J=1.0, 2.2 Hz), 7.20(1H, dd, J=1.8, 8.5 Hz), 7.23(1H, t, J=8.3 Hz), 7.46(1H, d, J=8.5 Hz), 7.51(1H, d, J=1.3 Hz), 7.93(1H, d, J=2.2 Hz), 10.81(1H, s)

#### 【0036】実施例5

2'-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-3-(5-ベンゾ[b]フラニル)プロピオフェノン

1333mgを2,4,6-コリジン15mlに溶解し、ドライアイス-アセトンにて-40℃に冷却し、攪拌しながらp-ニトロフェニルクロロホルメート786mgの塩化メチレン3ml溶液を滴下する。-40℃で1時間45分、ついで室温で1時間、さらに50℃で6.5時間攪拌する。冷却後、反応液を冷10%塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム/アセトン)で精製して、2'-(4,6-O-メチレン-β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-3-(5-ベンゾ[b]フラニル)プロピオフェノン994mgを得る。

【0037】m.p. 70℃(徐々に分解)

FAB-MS(m/z): 493[(M+Na)<sup>+</sup>]

IR(nujol)cm<sup>-1</sup>: 3400, 1750, 1620

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 2.98(2H, t, J=7.5 Hz), 3.23(2H, m), 3.33(1H, m), 3.63(1H, m), 4.13(1H, m), 4.17(1H, dd, J=8.9, 9.5 Hz), 4.25(1H, dd, J=9.5, 9.6 Hz), 4.47(1H, dd, J=5.5, 9.2 Hz), 5.21(1H, d, J=7.9 Hz), 5.77(1H, d, J=5.9 Hz), 5.84(1H, d, J=5.5 Hz), 6.58(1H, d, J=8.1 Hz), 6.68(1H, d, J=8.1 Hz), 6.88(1H, dd, J=0.9, 2.2 Hz), 7.19(1H, dd, J=1.8, 8.5 Hz), 7.24(1H, t, J=8.3 Hz), 7.48(1H, d, J=8.5 Hz), 7.50(1H, d, J=1.8 Hz), 7.93(1H, d, J=2.2 Hz), 10.73(1H, s)

【0038】実施例6

(1) 2'-(2,3-ジ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-アセトキシ-3-(5-ベンゾ[b]フラニル)プロピオフェノン2853mgをジメトキシメタン30mlに溶解し、該溶液にp-トルエンスルホン酸95mgおよび臭化リチウム87mgを加え、室温で4.5時間攪拌後、3時間加熱還流する。さらに室温で一晩攪拌した後、反応液に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分取する。水洗、乾燥後、溶媒を留去して、グルコース部分の6位水酸基がメトキシメチル化された化合物の粗生成物2500mgを得る。上記粗生成物1080mgをテトラヒドロフラン20mlに溶解し、該溶液に氷冷下、2,6-ルチジン283mg、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート0.51mlを加え、氷冷下2時間、次いで室温で2時間攪拌する。その反応液を冷5%塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム/酢酸エチル)で精製して、2'-(2,3-ジ-O-アセチル-4,6-O-メチレン-β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-アセトキシ-3-(5-ベンゾ[b]フラニル)プロピオフェノン634mgを無色泡状物として得る。

【0039】ESI-MS(m/z): 605[(M+Na)<sup>+</sup>]

IR(nujol)cm<sup>-1</sup>: 1750, 1700

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.94(3H, s), 2.00(3H, s), 2.02(3H, s), 2.8-3.1(4H, m), 3.47(1H, t, J=10.1 Hz), 3.61(1H, t, J=9.6 Hz), 3.86(1H, m), 4.18(1H, dd, J=4.9, 10.0 Hz), 4.57(1H, d, J=6.3 Hz), 4.97(1H, d, J=6.0 Hz), 5.03(1H, dd, J=7.9, 9.5 Hz), 5.35(1H, t, J=9.6 Hz), 5.64(1H, d, J=7.9 Hz), 6.90(1H, dd, J=0.7, 2.2 Hz), 6.91(1H, d, J=8.1 Hz), 7.15(1H, d, J=8.1 Hz), 7.17(1H, dd, J=1.9, 8.4 Hz), 7.45(1H, t, J=8.3 Hz), 7.49(1H, d, J=1.9 Hz), 7.50(1H, d, J=8.5 Hz), 7.95(1H, d, J=2.2 Hz)

【0040】(2)上記(1)の生成物611mgをメタノール-水混液(20ml-0.2ml)に溶解し、該溶液に炭酸カリウム579mgを加え、室温で2.5時間攪拌する。その反応液を減圧濃縮し、得られる残渣に酢酸エチルと水を加え、氷冷下、10%塩酸を加えて中和した後、有機層を分取する。水洗、乾燥後、溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム/メタノール)で精製して2'-(4,6-O-メチレン-β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-3-(5-ベンゾ[b]フラニル)プロピオフェノン444mgを得る。

【0041】m.p. 162.5-165.5℃

ESI-MS(m/z): 479[(M+Na)<sup>+</sup>]

IR(nujol)cm<sup>-1</sup>: 3600, 3330, 1625

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 2.88(2H, t, J=7.6 Hz), 3.13(1H, dd, J=9.2, 9.4 Hz), 3.2-3.4(4H, m), 3.50(2H, m), 4.05(1H, dd, J=4.6, 9.7 Hz), 4.55(1H, d, J=6.2 Hz), 4.98(1H, d, J=6.1 Hz), 5.12(1H, d, J=7.8 Hz), 5.44(1H, d, J=5.3 Hz), 5.58(1H, d, J=5.7 Hz), 6.56(1H, d, J=8.2 Hz), 6.69(1H, d, J=8.1 Hz), 6.89(1H, dd, J=0.9, 2.1 Hz), 7.20(1H, dd, J=1.7, 8.5 Hz), 7.23(1H, t, J=8.3 Hz), 7.48(1H, d, J=8.5 Hz), 7.51(1H, d, J=1.2 Hz), 7.93(1H, d, J=2.2 Hz), 10.84(1H, s)

【0042】参考例1

2'-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシアセトフェノン965mg、ベンゾ[b]フラン-5-カルバルデヒド350mg、エタノール10mlの混合物に、50%水酸化カリウム水溶液2mlを滴下し、室温で一晩攪拌する。減圧下溶媒を留去し、残渣に水とジイソプロピルエーテルを加え、攪拌し、水層を分取する。氷冷下水層を10%塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出する。得られた有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去して、粗製の2'-(β

—D—グルコピラノシルオキシ)—6'—ヒドロキシ—3—(5—ベンゾ[b]フラニル)アクリロフェノンを得る。

【0043】本品を、あらかじめテルル383mg、水素化ホウ素ナトリウム270mgより調製した水素化テルルナトリウムのエタノール溶液15mlに加え、室温で2.5時間反応させる。不溶物を濾去し、濾液に水および酢酸エチルを加え、撹拌後有機層を分取する。有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2'—(β—D—グルコピラノシルオキシ)—6'—ヒドロキシ—3—(5—ベンゾ[b]フラニル)プロピオフェノン480mgを得る。

【0044】FABMS(m/z): 467[(M+Na)<sup>+</sup>]  
NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.00(2H, t, J=7.5 Hz), 3.1—3.4(6H, m), 3.47(1H, m), 3.71(1H, ddd, J=1.7, 5.1, 11.4 Hz), 4.56(1H, t, J=5.7 Hz), 4.93(1H, d, J=7.4 Hz), 5.03(1H, d, J=5.2 Hz), 5.10(1H, d, J=4.6 Hz), 5.25(1H, d, J=5.3 Hz), 6.55(1H, d, J=8.2 Hz), 6.68(1H, d, J=7.8 Hz), 6.87(1H, dd, J=1.0, 3.2 Hz), 7.21(1H, dd, J=1.8, 8.5 Hz), 7.24(1H, t, J=8.3 Hz), 7.46(1H, d, J=8.5 Hz), 7.53(1H, d, J=1.3 Hz), 7.92(1H, d, J=2.2 Hz), 10.98(1H, s)

【0045】参考例2

(1) 2'—(β—D—グルコピラノシルオキシ)—6'—ヒドロキシ—3—(5—ベンゾ[b]フラニル)プロピオフェノン4.44gとジクロロメタン80mlの混合物に、ベンズアルデヒドジメチルアセタール3.04gおよびp—トルエンスルホン酸0.19gを加え、室温で2時間撹拌する。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣を酢酸エチルに溶解する。有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒: クロロホルム/メタノール)で精製して、2'—(4,6—O—

ベンジリデン—β—D—グルコピラノシルオキシ)—6'—ヒドロキシ—3—(5—ベンゾ[b]フラニル)プロピオフェノン5.84gを得る。

【0046】(2) 2'—(4,6—O—ベンジリデン—β—D—グルコピラノシルオキシ)—6'—ヒドロキシ—3—(5—ベンゾ[b]フラニル)プロピオフェノン5.78gをピリジン50mlに溶解し、無水酢酸6.65gを加え、室温で4時間撹拌する。反応液に酢酸エチルを加え、氷—10%塩酸に注ぎ、撹拌して有機層を分取する。得られた有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去して、粗製の2'—(2,3—ジ—O—アセチル—4,6—O—ベンジリデン—β—D—グルコピラノシルオキシ)—6'—アセトキシ—3—(5—ベンゾ[b]フラニル)プロピオフェノン7.24gを得る。本品520mgを酢酸10mlに溶解し、水1.5mlおよびp—トルエンスルホン酸45mgを加え、50℃で5時間撹拌する。反応液に水と酢酸エチルを加え、撹拌後、有機層を分取し、水洗後、乾燥する。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒: クロロホルム/メタノール)で精製して、2'—(2,3—ジ—O—アセチル—β—D—グルコピラノシルオキシ)—6'—アセトキシ—3—(5—ベンゾ[b]フラニル)プロピオフェノン360mgを得る。

【0047】FABMS(m/z): 593[(M+Na)<sup>+</sup>]  
NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.88(3H, s), 2.00(6H, s), 2.9—3.1(4H, m), 3.5—3.8(4H, m), 4.75(1H, t, J=5.5 Hz), 4.90(1H, dd, J=8.0, 9.8 Hz), 5.11(1H, t, J=9.2 Hz), 5.50(1H, d, J=7.9 Hz), 5.59(1H, d, J=5.7 Hz), 6.88(1H, d, J=7.9 Hz), 6.90(1H, d, J=2.2 Hz), 7.16(1H, d, J=8.1 Hz), 7.17(1H, dd, J=1.7, 8.5 Hz), 7.44(1H, t, J=8.2 Hz), 7.48(1H, d, J=1.8 Hz), 7.49(1H, d, J=8.6 Hz), 7.94(1H, d, J=2.2 Hz)

フロントページの続き

(72)発明者 岡 幸蔵

埼玉県浦和市鹿手袋3丁目4番16号 シャ  
トル中浦和303号



POWERED BY **Dialog**

**New propiophenone derivatives useful in treatment of e.g. hyperglycaemia - accelerate secretion of sugar in urine by greater extent than phlorizin**

**Patent Assignee: TANABE SEIYAKU CO**

**Patent Family**

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
JP 9124684	A	19970513	JP 95288484	A	19951107	199729	B
JP 3065235	B2	20000717	JP 95288484	A	19951107	200039	

**Priority Applications (Number Kind Date): JP 95288484 A ( 19951107)**

**Patent Details**

Patent	Kind	Language	Page	Main IPC	Filing Notes
JP 9124684	A		8	C07H-015/26	
JP 3065235	B2		9	C07H-015/26	Previous Publ. patent JP 9124684

**Abstract:**

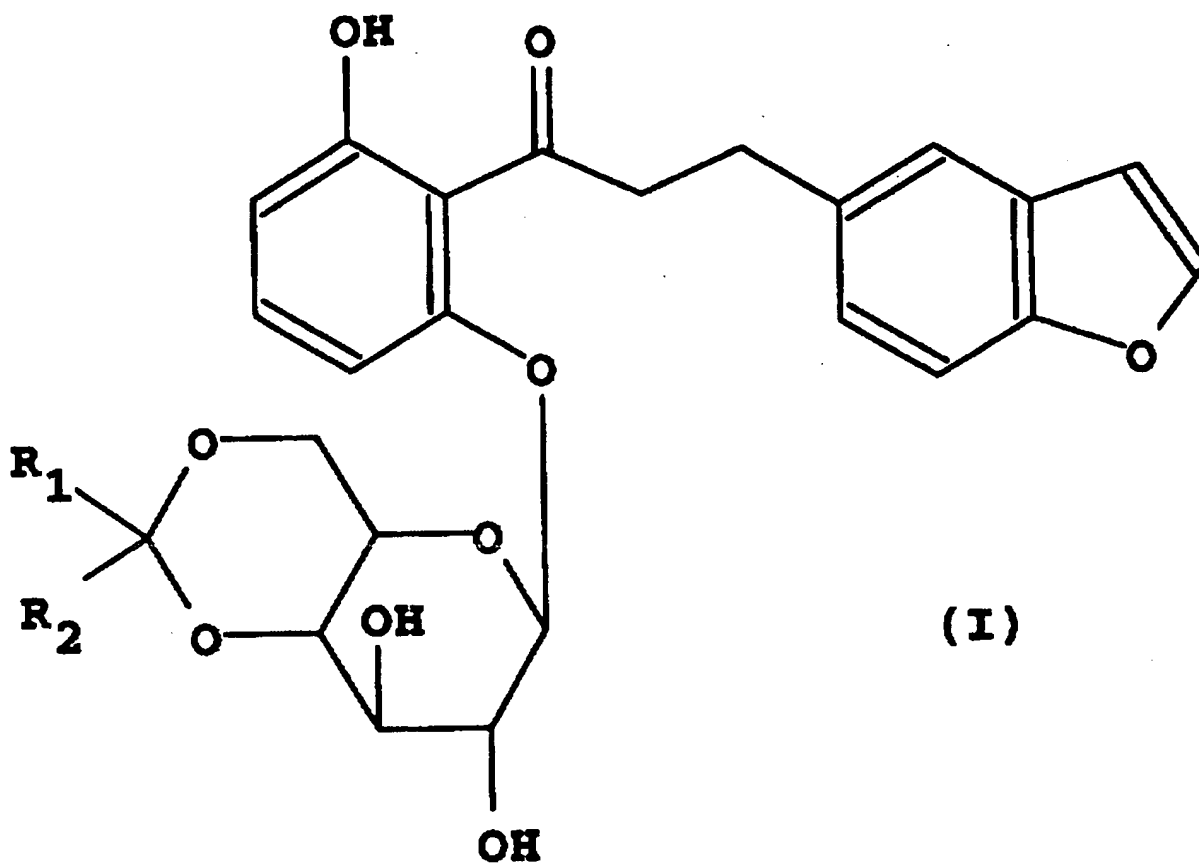
JP 9124684 A

Propiophenone derivatives of formula (I) and their salts are new. R1, R2 = H, lower alkyl, lower alkoxy or aryl; or R1+R2 = oxo; provided that when one of R1 or R2 = phenyl, the other is not H.

USE - (I) are useful in the treatment of hyperglycaemia and glucose toxicity and can be used in prevention or treatment of diabetes mellitus.

ADVANTAGE - When orally administered to rats, (I) accelerate excretion of sugar in urine 25 times more than phloridzin. Toxicity is low and the aglycon portion generated by hydrolysis of (I) in the body does not inhibit facilitated diffusion sugar transporter.

Dwg.0/0

**(I)**

Derwent World Patents Index

© 2001 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 11338663